

DN : JP B2 2925034 (1999/07/26)

FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC.NO.	CC	PR.DAT	YY	PR.NO.
JP	1999/07/26	B2	2925034	JP	1994/05/13	94	501234
JP	1997/04/22	T2	9503996	/			

+GB	1993/07/28	A0	9311920	GB	1993/06/09	93	9311920
+AT	1998/03/15	E	163852				
+AU	1995/01/03	A1	6797394				
+AU	1997/03/13	B2	676571				
+CA	1994/12/22	AA	2163446				
+CA	1998/07/07	C	2163446				
+CN	1996/06/19	A	1124926				
+CZ	1996/07/17	A3	9503242				
+CZ	1999/04/14	B6	284946				
+DE	1998/04/16	C0	69408981				
+DE	1998/07/02	T2	69408981				
+DK	1998/04/06	T3	702555				
+EP	1996/03/27	A1	702555				
+DC	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE						
+EP	1998/03/11	B1	702555				
+DC	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE						
+ES	1998/05/01	T3	2113656				
+FI	1995/12/08	A	955911				
+FI	1995/12/08	A0	955911				
+GR	1998/07/31	T3	3026520				
+IL	1994/10/07	A0	109873				
+IL	1998/02/22	A0	121836				
+IL	1998/12/27	A1	109873				
+IL	1998/12/27	A1	121836				
+JP	1999/09/28	A2	11263728				
+JP	1999/10/19	A2	11286444				
+JP	1999/07/26	B2	2925034				
+JP	1997/04/22	T2	9503996				
+LV	1999/05/20	A	12269				
+LV	1999/08/20	B	12269				
+NO	1995/11/24	A	20000702				
+NO	1995/11/24	A	20000703				
+NO	1995/11/24	A	954757				
+NO	2000/02/11	A0	20000702				
+NO	2000/02/11	A0	20000703				
+NO	1995/11/24	A0	954757				
+NO	2001/01/02	B1	309227				
+NZ	1997/03/24	A	266463				
+PL	1996/03/18	A1	311948				
+RU	1999/05/27	C1	2130776				
+WO	1994/12/22	A1	9428902				
+DC	AU CA CN CZ FI HU JP KR NO NZ PL RU US						
+ZA	1995/12/08	A	9404018				

+WO 1994/12/22 A1 9428902 WO 1994/05/13 94EP 9401580
+ DC : AU CA CN CZ FI HU JP KR NO NZ PL RU US
+AU 1995/01/03 A1 6797394
+AU 1997/03/13 B2 676571
+DE 1998/04/16 C0 69408981
+DE 1998/07/02 T2 69408981
+EP 1996/03/27 A1 702555
+ DC : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE
+EP 1998/03/11 B1 702555
+ DC : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE
+FI 1995/12/08 A 955911
+FI 1995/12/08 A0 955911
+GR 1998/07/31 T3 3026520
+JP 1999/07/26 B2 2925034
+JP 1997/04/22 T2 9503996
+NO 1995/11/24 A 20000702
+NO 1995/11/24 A 20000703
+NO 1995/11/24 A 954757
+NO 2000/02/11 A0 20000702
+NO 2000/02/11 A0 20000703
+NO 1995/11/24 A0 954757
+NO 2001/01/02 B1 309227
+PL 1996/03/18 A1 311948
+RU 1999/05/27 C1 2130776

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平9-503996

(43)公表日 平成9年(1997)4月22日

(51) Int.Cl. ^a C 07 D 487/04 A 61 K 31/505	識別記号 1 4 1 ACV	府内整理番号 9271-4C 9454-4C	F I C 07 D 487/04 A 61 K 31/505	1 4 1 ACV
---	----------------------	------------------------------	---------------------------------------	--------------

審査請求 有 予備審査請求 有 (全31頁)

(21)出願番号 特願平7-501234
 (86)(22)出願日 平成6年(1994)5月13日
 (85)翻訳文提出日 平成7年(1995)12月8日
 (86)国際出願番号 PCT/EP94/01580
 (87)国際公開番号 WO94/28902
 (87)国際公開日 平成6年(1994)12月22日
 (31)優先権主張番号 9311920.4
 (32)優先日 1993年6月9日
 (33)優先権主張国 イギリス(GB)
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
 DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
 C, NL, PT, SE), AU, CA, CN, CZ, F
 I, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US

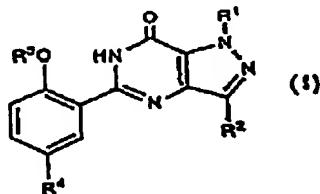
(71)出願人 ファイザー・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235
 (72)発明者 エリス, ピーター
 イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジエイ, サンドウェッチ, ラムズゲート・ロード(番地なし), ファイザー・セントラル・リサーチ内
 (74)代理人 弁理士 湯浅 森三(外6名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 勃起不能の治療のためのピラゾロピリミジノン類

(57)【要約】

下式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用；前記処置のための医薬組成物；及び前記雄性動物の前記医薬組成物又は前記化合物若しくは塩のいずれかでの前記処置の方法。

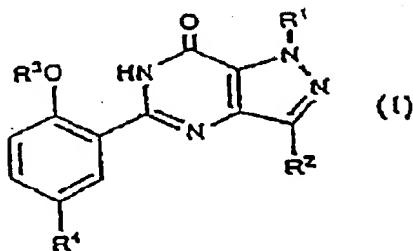


[式中、R¹はH; C₁～C₄アルキル; C₁～C₃ペルフルオロアルキル; 又はC₃～C₅シクロアルキルであり; R²はH; 場合により置換されたC₁～C₅アルキル; C₁～C₃ペルフルオロアルキル; 又はC₃～C₅シクロアルキルであり; R³は場合により置換されたC₁～C₅アルキル; C₃～C₅ペルフルオロアルキル; 又はC₃～C₅シクロアルキル; C₁～C₃ペルフルオロアルキル; 又はC₃～C₅アルキニアルキル; C₃～C₅アルケニル; 又はC₃～C₅アルキニアルキルであり; R⁴はH; 場合により置換されたC₁～C₅アルキル; 又はC₃～C₅アルケニル; 又はC₃～C₅アルキニアルキルである。]

ルであり; R¹は場合により置換されたC₁～C₄アルキル; C₂～C₄アルケニル; C₂～C₄アルカノイル; (ヒドロキシ)C₂～C₄アルキル又は(C₂～C₃アルコキシ)C₁～C₃アルキル; CONR⁵R⁶; CO₂R⁷; ハロ; NR⁸R⁹; NHO₂NR¹⁰R¹¹; NHSO₂NR¹⁰R¹¹; SO₂NR¹⁰R¹¹; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり; R⁵及びR⁶はそれぞれ独立にH又はC₁～C₄アルキルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒に場合により置換されたピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、4-N(R¹¹)-ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し; R⁷はH又はC₁～C₄アルキルであり; R⁸は場合により置換されたC₁～C₃アルキルであり; R⁹及びR¹⁰はそれらが結合している窒素原子と一緒に場合により置換されたピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ又は4-N(R¹²)-ピペラジニル基を形成し; R¹¹はH; 場合により置換されたC₁～C₃アルキル; (ヒドロキシ)C₂～C₄アルキル; 又はC₃～C₅アルカノイルであり; R¹²はH; 場合により置換

【特許請求の範囲】

1. 下式 (I) の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用。



(式中、

R¹ は H ; C₁～C₄アルキル ; C₁～C₄ペルフルオロアルキル ; 又は C₁～C₄シクロアルキルであり；

R² は H ; 場合により C₁～C₄シクロアルキルで置換された C₁～C₄アルキル ; C₁～C₄ペルフルオロアルキル ; 又は C₁～C₄シクロアルキルであり；

R³ は場合により C₁～C₄シクロアルキルで置換された C₁～C₄アルキル ; C₁～C₄ペルフルオロアルキル ; C₁～C₄シクロアルキル ; C₁～C₄アルケニル ; 又は C₁～C₄アルキニルであり；

R⁴ は場合により OH , NR⁵R⁶ , CN , CONR⁵R⁶ 又は CO₂R⁷ で置換された C₁～C₄アルキル ; 場合により CN , CONR⁵R⁶ 又は CO₂R⁷ で置換された C₁～C₄アルケニル ; 場合により NR⁵R⁶ で置換された C₁～C₄アルカノイル ; 場合により NR⁵R⁶ で置換された (ヒドロキシ) C₁～C₄アルキル ; 場合により NR⁵R⁶ で置換された (アルコキシ) C₁～C₄アルキル ; C₁OH 又は NR⁵R⁶ で置換された (C₁～C₄アルコキシ) C₁～C₄アルキル ; CONR⁵R⁶ ; CO₂R⁷ ; ハロ ; NR⁵R⁶ ; NH₂SO₂NR⁵R⁶ ; NH₂SO₂R⁷ ; SO₂NR⁵R⁶ ; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり；

R⁵ 及び R⁶ はそれぞれ独立に H 又は C₁～C₄アルキルであるか、又はそれらが結合している窒素原子と一緒にピロリジニル、ピベリジノ、モルホリノ、4-N

(R¹¹) - ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており；

R'はH又はC₁～C₄アルキルであり；

R'は場合によりNR¹³R¹⁴で置換されたC₁～C₄アルキルであり；

R'及びR''はそれらが結合している空素原子と一緒にビロリジニル、ピベリジノ、モルホリノ又は4-N(R¹²) - ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合によりC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、NR¹³R¹⁴又はCONR¹³R¹⁴で置換されており；

R''はH；場合によりフェニルで置換されたC₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；又はC₁～C₄アルカノイルであり；

R''はH；C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(R¹³R¹⁴N)C₁～C₄アルキル；(R¹³R¹⁴NOC)C₁～C₄アルキル；CONR¹³R¹⁴；CSNR¹³R¹⁴；又はC(NH)NR¹³R¹⁴であり；そして

R¹³及びR¹⁴はそれぞれ独立にH；C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；又は(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルである。)

2. 式(I)の化合物において、R'がH、メチル又はエチルであり；R²がC₁～C₄アルキルであり；R³がC₁～C₄アルキル又はアリルであり；R⁴が場合によりOH、NR¹³R¹⁴、CN、CONR¹³R¹⁴又はCO₂R⁷で置換されたC₁～C₄アルキル；場合によりNR¹³R¹⁴で置換されたアセチル；場合によりNR¹³R¹⁴で置換されたエトキシメチル；CH=CHCN；CH=CHCONR¹³R¹⁴；CH=CHCO₂R⁷；CONR¹³R¹⁴；CO₂H；Br；NR¹³R¹⁴；NHSO₂NR¹³R¹⁴；NHSO₂R⁷；SO₂NR¹³R¹⁴；又はいずれも場合によりメチルで置換されたピリジル又はイミダゾリルであり；R⁵及びR⁶がそれぞれ独立にH、メチル又はエチルであるか、又はこれらが結合している空素原子と一緒にビベリジノ、モルホリノ、4-N(R¹²) - ピペラジニル又は

イミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換され

ており；R'がH又はt-ブチルであり；R'がメチル又は $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}''$ であり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し、この際この基は場合により $\text{NR}'\text{R}''$ 又は $\text{CONR}'\text{R}''$ で置換され；R''がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；R''がH、C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；CSNR''R''又はC(NH)NR''R''であり；そしてR'及びR''がそれぞれ独立にH又はメチルである、請求項1記載の使用。

3. 式(I)の化合物において、R'がメチル又はエチルであり；R'がC₁～C₄アルキルであり；R'がエチル、n-プロピル又はアリルであり；R'が $\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{COCH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{CH}=\text{CHCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 CO_2H 、Br、 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、2-ピリジル、1-イミダゾリル又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ、4-ヒドロキシペリジノ、モルホリノ、4-N(R'')-ビペラジニル又は2-メチル-1-イミダゾリル基を形成し；R'がH又はt-ブチルであり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒に4-カルバモイルペリジノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R''がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；そしてR''がH、C₁～C₄アルキル、2-ヒドロキシエチル又はCSNH₂である、請求項2記載の使用。

4. 式(I)の化合物において、R'がメチル又はエチルであり；R'がn-プロピルであり；R'がエチル、n-プロピル又はアリルであり；R'が $\text{COCH}_2\text{NR}''\text{R}''$ 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$ 又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒にモルホリノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒に4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R''がメチル又はアセチルであり；そしてR''がH、メチル、2-プロピル又は

らが結合している空素原子と一緒に4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R''がメチル又はアセチルであり；そしてR''がH、メチル、2-プロピル又は

2 - ヒドロキシエチルである、請求項 3 記載の使用。

5. 式 (I) の化合物が下記のものから選ばれる、請求項 4 記載の使用。

5 - (2 - エトキシ - 5 - モルホリノアセチルフェニル) - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - プロボキシフェニル) - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - [2 - アリルオキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - プロビル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] フェニル } - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] フェニル } - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] - 2 - n - プロボキシフェニル } - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルカルボニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 及び

5 - [2 - エトキシ - 5 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 -

d] ピリミジン-7-オニ。

6. ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であつて、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(1)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釀剤又は製剤上の担体と共に含む組成物。

7. ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であつて、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(1)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釀剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を製造する方法。

8. 勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であつて、前記雄性動物を有効量の請求項1～5のいずれか1項に記載の式(1)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法。

9. cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物の勃起機能不全の治療のための使用。

10. 勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であつて、前記雄性動物を有効量のcGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法。

11. cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

勃起不能の治療のためのピラゾロピリミジノン類

この発明は、勃起不能の治療のための一連のピラゾロ [4,3-d] ピリミジン-7-オニの使用に関する。

勃起不能とは、文字通り、雄性における性交能力の欠如と定義することができ、陰茎勃起又は射精又はその両方を達成できないことを包含する。より具体的には、勃起不能又は勃起機能不全を、性交に十分な勃起を得ること又は持続することができないことと定義することができる。その有病率は、50歳までの男性人口の2~7%で、これは年齢と共に増加しており、55~80歳では18~75%であると報告されている。例えば、米国だけをとっても、一千万人の勃起不能男性がいると見積もられており、その大多数は心因性というよりはむしろ器質性の問題からのものである。

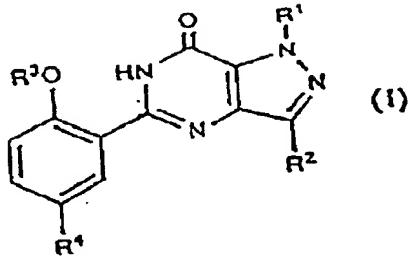
ヒトにおける十分に管理された臨床試験の報告は殆どなく、しかも経口投与薬品の効能は低い。多くの種類の薬品で陰茎勃起を誘発することが示されているが、それらは陰茎の中に直接に、例えば、尿道内又は海綿体内(i.c.)に注射した後に効果がでるに過ぎず、しかも勃起機能不全用には承認されていない。今日の医学的治療は、血管作用性物質のi.c.注射を基礎としており、フェノキシベンズアミン、フェントールアミン、パパベリン及びプロスタグラランジンE₁で単独又はそれらの組み合わせのいずれかで良好な結果が報告されているが、これら薬品の幾つかをi.c.投与すると、陰茎の痛み、陰茎強直及び線維增多が伴う。カリウム通路開放物質(potassium channel opener)(KCO)及び血管作用性腸管ポリペプチド(VIP)もi.c.で活性であることが示されているが、コスモト及び安定性の問題が後者の開発を制限している。i.c.ルートに代わるものには、陰茎に適用される三硝酸グリセリル(GTN)バッヂ剤の使用である。これは、有効であることが示されているが患者及びパートナーの双方に副作用をもたらす。

薬学的介入に代わる一般的なものとして、勃起の達成を補助するために種々の陰茎人工器具が用いられている。短期間成功率は良好であるが、特に糖尿病男性において感染及び虚血の問題がこのタイプの処置を第一線の治療法というよりも

しる最後の選択にしている。

本発明の化合物は、それらの環状アデノシン 3'，5' - モノリン酸ホスホジエステラーゼ (cAMP PDE) の阻害とは対照的に、環状グアノシン 3'，5' - モノリン酸ホスホジエステラーゼ (cGMP PDE) の強力な阻害物質である。この選択的な酵素阻害性が高い cGMP レベルをもたらし、それが EP-A-0463756 及び EP-A-0526004において前記化合物について既に開示された用途、即ち、安定性、不安定性及び変種（プリンズメタル型）アンキーナ、高血圧、肺高血圧、鬱血性心不全、アテローム硬化症、血管閉存性が減少した状態、例えば、経皮経管冠動脈形成後（PTCA 後）状態、末梢血管病、卒中、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、及び消化管運動の障害により特徴付けられる疾患、例えば、過敏性腸症候群（IBS）の治療における用途の基礎を提供する。

意外にも、今回、これら開示した化合物が勃起機能不全の治療に有用であることが分かった。更に、これら化合物は経口投与でき、それにより i.c. 投与に伴う欠点を取り除くことができる。かくして、本発明は、下式 (I) の化合物又は其の塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを薬理学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬品の製造のための使用に関する。



〔式中、

R¹ は H； C₁～C₄ アルキル； C₁～C₄ ベルフルオロアルキル； 又は C₁～C₄ シクロアルキルであり；

R² は H； 場合により C₁～C₄ シクロアルキルで置換された C₁～C₄ アルキル； C₁～C₄ ベルフルオロアルキル； 又は C₁～C₄ シクロアルキルであ

り：

R' は場合により $C_1 \sim C_2$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル； $C_1 \sim C_2$ ペルフルオロアルキル； $C_1 \sim C_2$ シクロアルキル； $C_1 \sim C_2$ アルケニル； 又は $C_1 \sim C_2$ アルキニルであり；

R' は場合により $O H$ 、 $N R'' R'$ 、 $C N$ 、 $C O N R'' R'$ 又は $C O : R'$ で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル； 場合により $C N$ 、 $C O N R'' R'$ 又は $C O : R'$ で置換された $C_1 \sim C_2$ アルケニル； 場合により $N R'' R'$ で置換された $C_1 \sim C_2$ アルカノイル； 場合により $N R'' R'$ で置換された（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_2$ アルキル； 場合により $O H$ 又は $N R'' R'$ で置換された（アルコキシ） $C_1 \sim C_2$ アルキル； $C O N R'' R'$ ； $C O : R'$ ； ハロ； $N R'' R'$ ； $N H S O$ 、 $N R'' R'$ ； $N H S O : R'$ ； $S O : N R'' R'$ ； 又はいずれも場合によりメチルで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり；

R'' 及び R'' はそれぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、又はそれらが結合している空素原子と一緒にピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、4-N (R''') - ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又は $O H$ で置換されており；

R'' は H 又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R'' は場合により $N R'' R'$ で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R'' 及び R''' はそれらが結合している空素原子と一緒にピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ又は4-N (R''') - ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合により $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $N R''' R'''$ 又は $C O N R''' R'''$ で置換されており；

R''' は H ； 場合によりフェニルで置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_2$ アルキル； 又は $C_1 \sim C_2$ アルカノイルであり；

R''' は H ； $C_1 \sim C_2$ アルキル；（アルコキシ） $C_1 \sim C_2$ アルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_2$ アルキル； $(R'' R''' N) C_1 \sim C_2$ アルキル； $(R'' R''' N O C) C_1 \sim C_2$ アルキル； $C O N R'' R'''$ ； $C S N R'' R'''$ ； 又は $C (N H) N R'' R'''$ であり； そして

R'' 及び R''' はそれぞれ独立に H ; $C_1 \sim C_3$ アルキル ; ($C_1 \sim C_3$ アルコキシ) $C_1 \sim C_3$ アルキル ; 又は (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_3$ アルキルである。]

上の定義においては、特に断らない限り、3又は4以上の炭素原子を有するアルキル基、4又は5以上の炭素原子を有するアルケニル又はアルキニル基、3の炭素原子を有するアルコキシ基及び4の炭素原子を有するアルカノイル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

式(I)の化合物は1又は2以上の不斉中心を有するので、それらは鏡像体又はジアステレオマーとして存在することができる。更に、アルケニル基を含有する式(I)の一定の化合物は、シス異性体としてもトランス異性体としても存在できる。それぞれの場合において、本発明は混合物及び分離した個別の異性体のいずれをも包含する。

また、式(I)の化合物は互変異性体としても存在できるので、本発明は混合物及び分離した個別の互変異性体のいずれをも包含する。

塩基中心を含有する式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸の如き無機酸、有機カルボン酸、又は有機スルホン酸で形成された無毒の酸付加塩である。式(I)の化合物は、塩基と薬学的に許容できる金属塩、特に無毒のアルカリ金属塩も提供することができる。例には、ナトリウム及びカリウム塩が含まれる。

式(I)の化合物の好ましいグループは、 R' が H 、メチル又はエチルであり； R'' が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R''' が $C_1 \sim C_3$ アルキル又はアリルであり； R' が場合により OH 、 $NR''R'$ 、 CN 、 $CONR''R'$ 又は $CO:R'$ で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル；場合により $NR''R'$ で置換されたアセチル；場合により $NR''R'$ で置換されたヒドロキシエチル；場合により OH 又は $NR''R'$ で置換されたエトキシメチル； $CH = CHCN$ ； $CH = CHCONR''R'$ ； $CH = CHCO:R'$ ； $CONR''R'$ ； $CO:CH$ ； Br ； $NR''R'$ ； $NHSO:NR''R'$ ； $NHSO:R'$ ； $SO:NR''R''$ ；又はいずれも場合によりメチルで置換されたピリジル又はイミダゾリルであり； R'' 及び R''' がそれぞれ独立に H 、メチル又はエチルであるか、又はそれらが結合している空素原子と一

緒にビペリジノ、モルホリノ、4-N (R¹¹) - ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており；R¹がH又はt-ブチルであり；R²がメチル又はCH₂CH₂CH₂NR³R⁴であり；R³及びR⁴がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ又は4-N (R¹¹) - ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合によりNR⁵R⁶又はC₂O NR⁷R⁸で置換されており；R¹¹がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；R¹¹がH、C₂～C₃アルキル；(ヒドロキシ)C₂～C₃アルキル；CSNR⁵R⁶又はC₂(NH)NR⁵R⁶であり；そしてR¹¹及びR¹¹がそれぞれ独立にH又はメチルであるグループである。

式(I)の化合物のより好ましいグループは、R¹がメチル又はエチルであり；R²がC₂～C₃アルキルであり；R³がエチル、n-プロピル又はアリルであり；R⁴がCH₂NR⁵R⁶、COCH₂NR⁵R⁶、CH(OH)CH₂NR⁵R⁶、CH₂OCH₂CH₂、CH₂OCH₂CH₂O₂H、CH₂OCH₂CH₂NR⁵R⁶、CH=CHCON(C₂H₅)₂、CH=CHCO₂R⁷、CONR⁵R⁶、CO₂H、Br、NH₂SO₂NR⁵R⁶、NH₂SO₂CH₂CH₂CH₂NR⁵R⁶、SO₂NR⁵R⁶、2-ヒドロキシビペリジル、1-イミダゾリル又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R⁵及びR⁶がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ、4-ヒドロキシビペリジノ、モルホリノ、4-N (R¹¹) - ピペラジニル又は2-メチル-1-イミダゾリル基を形成し；R⁷がH又はt-ブチルであり；R⁵及びR⁶がそれらが結合している空素原子と一緒に4-カルバモイルビペリジノ又は4-N (R¹¹) - ピペラジニル基を形成し；R¹¹がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；そしてR¹¹がH、C₂～C₃アルキル、2-ヒドロキシエチル又はCSNH₂であるグループである。

式(I)の化合物の特に好ましいグループは、R¹がメチル又はエチルであり；R²がn-プロピルであり；R³がエチル、n-プロピル又はアリルであり；R⁴がCOCH₂NR⁵R⁶、CONR⁵R⁶、SO₂NR⁵R⁶又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R⁵及びR⁶がそれらが結合している空素原子と一緒にモルホリノ又は4-N (R¹¹) - ピペラジニル基を形成し；R⁷及び

R^{11} がそれらが結合している窒素原子と一緒に $4 - N (R^{12}) -$ ピペラジニル基を形成し; R^{11} がメチル又はアセチルであり; そして R^{12} が H、メチル、2-ブロビル又は 2-ヒドロキシエチルであるグループである。

本発明の特別に好ましい個々の化合物には、次のものが含まれる:

5 - (2 - エトキシ - 5 - モルホリノアセチルフェニル) - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - ブロボキシフェニル) - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - [2 - アリルオキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - (2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ブロビル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] フェニル) - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - {2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] フェニル} - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - {5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] - 2 - n - ブロボキシフェニル} - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン;

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルカルボニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - ブロビル - 1, 6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン; 及び

5 - [2 - エトキシ - 5 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリル) フェニル] - 1

-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン。

式(I)の化合物及び薬学的に許容できるそれらの塩、それらの製造方法、それらのcGMP PDE及びcAMP PDE阻害活性を測定するin vitro試験方法、それらの医薬組成物及びヒトに使用するための投与ルートは、EP-A-0463756及びEP-A-0526004に記載されている。

ヒト海綿体の弛緩が陰茎の勃起をもたらすのであるが、その環状ヌクレオチドPDEを単離しそして特徴付ける目的で予備検討を行った。基質特異性、活性化物質への応答、及び阻害物質感受性の検討を行って、ヒト海綿体が明確に異なる3種のPDE酵素を含有することが証明された。

方法

新鮮な凍結ヒト陰茎をI I A M (ペンシルバニア州)から入手した。組織を室温で解凍し、その陰茎から海綿体を切り分けて約2~4gの組織を得て以下の単離手順を行った。250mMショ糖、1mM EDTA、0.5mM PMSF及び20mM HEPESを含有する氷冷した等張性緩衝液、pH 7.2(35ml)中で組織を粗く切り刻み、その混合液をSilverson混合／乳化機で短時間(1分間)処理した。ホモジナイザー管を用いてテフロン製乳棒で均質物を調製して、100,000×g、4℃での60分間の遠心分離により可溶性画分を調製した。10mlの高速度上澄み液を、1mM EDTA、0.5mM PMSF及び20mM HEPESを含有する緩衝液、pH 7.2(クロマトグラフィー緩衝液)で平衡にしたPharmacia Mono Qアニオン交換カラム(1ml床容量)に適用した。次いで、このカラムを5床容量のクロマトグラフィー緩衝液で洗浄した後、0~500mMの連続勾配のNaCl(総容量35ml)を用いてPDEを溶出させ、1mlの画分を集めめた。

500nM cGMP又は500nM cAMPを基質として用い、カラム画分をPDE活性についてアッセイした。cAMP PDE活性も1μM未標識cGMPの存在下で測定し、選択した画分のPDE活性を10mM CaCl₂及び10ユニット/mlウシ脳カルモジュリンの存在下で測定した。適切な画分をプールしてこの検討の間4℃で保存した。

全体を通して 5 0 0 n M の基質濃度を用いて阻害検討を行った。全阻害物質を D M S O に溶かし、濃度 - 応答曲線を $3 \times 1 0^{-10} \sim 1 \times 1 0^{-4}$ M の範囲で半対数增加率 (half log increments) で描いた。バイオスタッフ (biostat) のアルゴリズムに適合する S 字曲線を用いて I C₅₀ を計算した。

結果

ヒト海綿体可溶性 P D E を 3 つの明確に異なる活性画分に分けた。第 1 画分、つまり画分 I (溶出順に名付けた) は存在する主要な P D E に該当し、基質としての c G M P に非常に選択性である。この画分は、カルシウム／カルモジュリンによる刺激に非感受性であることが分かり、P D E₁ として分類した。画分 II は c G M P 及び c A M P を加水分解するが、この後者の活性は c G M P の存在下で刺激され、P D E₂ として分類される。一方、画分 III は c A M P 選択性でありそしてこの活性は c G M P の存在下で阻害され、P D E₃ 活性と一致する。

この組織中に存在する P D E イソ酵素を更に特徴付けるために、種々の阻害物質を用いて検討を行った。画分 I 及び II での阻害検討を c G M P を基質として用いて行った一方、画分 III での検討では c A M P を用いた。これら検討で、画分 I が P D E₁ に該当することが確認され、画分 III が P D E₃ として明確に同定された。画分 II (P D E₂) は試験した全ての阻害物質に比較的非感受性であつた。

要するに、上の検討でヒト海綿体組織中の 3 種の P D E イソ酵素が同定されたのである。主要な P D E が c G M P 特異性 P D E₁ である一方で、c G M P で刺激される c A M P P D E₂ 及び c G M P で阻害される c A M P P D E₃ も存在する。

本発明の化合物を *in vitro* で試験してそれが c G M P 特異性 P D E₁ の強力で選択性的な阻害物質であることが分かった。例えば、本発明の特別に好ましい化合物のうちの 1 種は P D E₁ 酵素に対して I C₅₀ = 6.8 n M を有するが、P D E₂ 及び P D E₃ 酵素に対してはそれぞれ I C₅₀ = > 1 0 0 μ M と 3 4 μ M の弱い阻害活性を示すに過ぎない。かくして、海綿体組織の弛緩及びその結果としての陰茎の勃起は、おそらく前記組織内での c G M P レベルの増加により、つまり本発明の化合物の P D E 阻害プロフィールによって媒介されるのであろう。

更に、ラット及びイヌで試験した本発明のどの化合物も、 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ までの静脈内(i.v.)投与及び経口(p.o.)投与の両方で、有害な急性毒性の如何なる明白な兆候も示さなかった。マウスでは、 $100 \text{ mg} / \text{kg}$ までの i.v. 投与後でも一匹も死ななかった。特別に好ましい一定の化合物は、ラットへの $10 \text{ mg} / \text{kg}$ までの及びイヌへの $20 \text{ mg} / \text{kg}$ までの慢性 p.o. 投与で中毒作用を示さなかった。

ヒトでは、特別に好ましい一定の化合物をボランティアに一回又は複数回経口投与して試験した。更に、患者で検討を行ったが、これまでのところでは特別に好ましい化合物のうちの1種が勃起不能男性の陰茎勃起を誘発することが確認された。

本発明の化合物を主に勃起機能不全又は雄性性的機能不全の治療について説明してきたが、それらは陰核障害に関連するオルガスムス不全を含む雄性性的機能不全の治療にも有用である。

一般に、ヒトでは、本発明の化合物の経口投与が、最も便利でしかも i.c. 投与に伴う欠点を回避できるので好ましいルートである。典型的な男性についての好ましい投与処方は、 $5 \sim 7.5 \text{ mg}$ の化合物を毎日3回投与する処方である。受容者が経口投与後に嚥下障害又は薬品吸収の機能障害を起こす場合は、その薬品を非経口投与、例えば、舌下又は口内投与してもよい。

獣医学的用途には、式(I)の化合物又はその無毒な塩が通常の獣医学的常套手段に従って好適に許容できる製剤として投与され、獣医師が特定の雄性動物に最も適切である投与処方及び投与ルートを決定することになる。

かくして、本発明は、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を包含する。

更に、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釀剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を製造する方法が提供される。

本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であつて、前記雄性動物を有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらのいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

更なる側面においては、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらのいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物の勃起機能不全の治療のための使用を包含する。

本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であつて、前記雄性動物を有効量のcGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらのいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

更には、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらのいずれかを含有する医薬組成物の、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用を包含する。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年4月4日

【補正内容】

英文明細書第11頁および12頁の差し替え

(日本語明細書第9頁第19行～第10頁末行)

獣医学的用途には、式(I)の化合物又はその無毒な塩が通常の獣医学的常套手段に従って好適に許容できる製剤として投与され、獣医師が特定の雄性動物に最も適切である投与処方及び投与ルートを決定することになる。

かくして、本発明は、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であつて、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を包含する。

更に、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であつて、式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を製造する方法が提供される。

本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であつて、前記雄性動物を有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

更なる側面においては、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、男性の勃起機能不全の経口治療のための使用を包含する。

本発明は、勃起機能不全を治療又は予防するために男性を経口処置する方法であつて、経口有効量のcGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法も提供する。

更には、本発明は、cGMP PDE阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、男性における勃起機能不全の治療

的又は予防的処置のための医薬品の製造のための使用を包含する。

英文請求の範囲の第 1 7 頁の差し替え

(請求項 6 ~ 11)

6. ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物。

7. ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤上の担体と共に含む組成物を製造する方法。

8. 勃起機能不全を治療又は予防するためにヒトを含む雄性動物を処置する方法であって、前記雄性動物を有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む方法。

9. c G M P P D E 阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、男性の勃起機能不全の経口治療のための使用。

10. 勃起機能不全を治療又は予防するために男性を処置する方法であって、経口有効量の c G M P P D E 阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物で処置することを含む経口措置方法。

11. c G M P P D E 阻害物質又は薬学的に許容できるその塩又はそれらいずれかを含有する医薬組成物の、男性における勃起機能不全の治療的又は予防的な経口処置のための医薬品の製造のための使用。

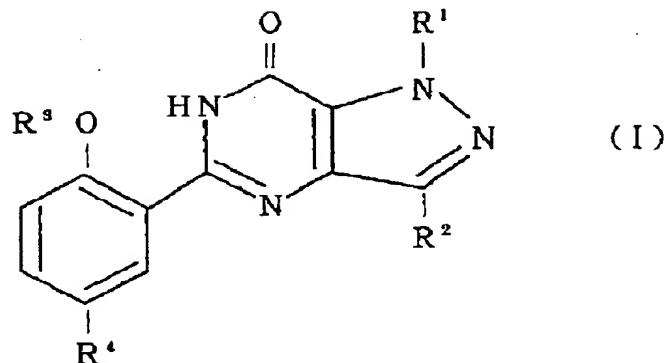
【手続補正書】

【提出日】 1995 年 1 月 22 日

【補正内容】

請求の範囲を次の通り補正する。

『1. 下式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希臘剤又は製剤用担体と共に含む、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物:



〔式中、

R¹はH; C₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; 又はC₁~C₄シクロアルキルであり;

R²はH; 場合によりC₁~C₄シクロアルキルで置換されたC₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; 又はC₁~C₄シクロアルキルであり;

R³は場合によりC₁~C₄シクロアルキルで置換されたC₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; C₁~C₄シクロアルキル; C₁~C₄アルケニル; 又はC₁~C₄アルキニルであり;

R⁴は場合によりOH、NR⁵R⁶、CN、CONR⁷R⁸又はCO₂R⁹で置換されたC₁~C₄アルキル; 場合によりCN、CONR⁷R⁸又はCO₂R⁹で置換されたC₁~C₄アルケニル; 場合によりNR⁵R⁶で置換されたC₁~C₄アルカノイル; 場合によりNR⁵R⁶で置換された(ヒドロキシ)C₁~C₄アルキル; 場合によりOH又はNR⁵R⁶で置換された(C₁~C₄アルコキシ)C₁~C₄アルキル; CONR⁷R⁸; CO₂R⁹; ハロ; NR⁵R⁶; NH₂SO₃NR⁵R⁶; NH₂SO₃R⁹; SO₃NR⁵R⁶; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミ

ダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり;

R⁵及びR⁶はそれぞれ独立にH又はC₁~C₄アルキルであるか、又はそれらが

結合している空素原子と一緒にビロリジニル、ビペリジノ、モルホリノ、4-N(R¹¹) - ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており；

R¹はH又はC₁～C₄アルキルであり；

R²は場合によりNR³R⁴で置換されたC₁～C₄アルキルであり；

R³及びR⁴はそれらが結合している空素原子と一緒にビロリジニル、ビペリジノ、モルホリノ又は4-N(R¹²) - ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合によりC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、NR¹³R¹⁴又はCONR¹³R¹⁴で置換されており；

R¹³はH；場合によりフェニルで置換されたC₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；又はC₁～C₄アルカノイルであり；

R¹⁴はH；C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(R¹³R¹⁴N)C₁～C₄アルキル；(R¹³R¹⁴NO₂)C₁～C₄アルキル；CONR¹³R¹⁴；CSNR¹³R¹⁴；又はC(NH)NR¹³R¹⁴であり；そして

R¹³及びR¹⁴はそれぞれ独立にH；C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；又は(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルである]。

2. 式(I)の化合物において、R¹がH、メチル又はエチルであり；R²がC₁～C₄アルキルであり；R³がC₁～C₄アルキル又はアリルであり；R⁴が場合によりOH、NR⁵R⁶、CN、CONR⁵R⁶又はCO₂R⁷で置換されたC₁～C₄アルキル；場合によりNR⁵R⁶で置換されたアセチル；場合によりNR⁵R⁶で置換されたヒドロキシエチル；場合によりOH又はNR⁵R⁶で置換されたエトキシメチル；CH=CHCN；CH=CHCONR⁵R⁶；CH=CHCO₂R⁷；CONR⁵R⁶；CO₂H；Br；NR⁵R⁶；NH₂SO₃；NR⁵R⁶；NH₂SO₃R⁷；SO₃NR⁵R⁶；又はいずれも場合によりメチルで置換されたピリジル又はイミダゾリルであり；R⁵及びR⁶がそれぞれ独立にH、メチル又はエチルであるか、又はそれらが結合している空

素原子と一緒にビペリジノ、モルホリノ、4-N(R¹¹) - ピペラジニル又はイ

ミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又はOHで置換されており；R'がH又はt-ブチルであり；R'がメチル又はCH₂CH₂CH₂NR''R'であり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し、この際この基は場合によりNR''R'又はCONR''R'で置換され；R''がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；R''がH、C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；CSNR''R'又はC(NH)NR''R'であり；そしてR''及びR'''がそれぞれ独立にH又はメチルである、請求項1記載の組成物。

3. 式(I)の化合物において、R'がメチル又はエチルであり；R'がC₁～C₄アルキルであり；R'がエチル、n-プロビル又はアリルであり；R'がCH₂NR''R'、COCH₂NR''R'、CH(OH)CH₂NR''R'、CH₂OCH₂CH₂NR''R'、CH₂OCH₂CH₂OH、CH₂OCH₂CH₂NR''R'、CH=CHCON(C₁H₂)₂、CH=CHCO₂R'、CONR''R'、CO₂H、Br、NH₂SO₂NR''R'、NHSO₂CH₂CH₂CH₂NR''R'、SO₂NR''R'''、2-ピリジル、1-イミダゾリル又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R''及びR'''がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ、4-ヒドロキシペリジノ、モルホリノ、4-N(R'')-ビペラジニル又は2-メチル-1-イミダゾリル基を形成し；R'がH又はt-ブチルであり；R'及びR''がそれらが結合している空素原子と一緒に4-カルバモイルペリジノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R'''がH、メチル、ベンジル、2-ヒドロキシエチル又はアセチルであり；そしてR'''がH、C₁～C₄アルキル、2-ヒドロキシエチル又はCSNH₂である、請求項2記載の組成物。

4. 式(I)の化合物において、R'がメチル又はエチルであり；R'がn-プロビルであり；R'がエチル、n-プロビル又はアリルであり；R'がCOCH₂NR''R'、CONR''R'、SO₂NR''R'''又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R''及びR'''がそれらが結合している空素原子と一緒にモルホリノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R''及びR'''がそれらが結合している空素原子と一緒に4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R

ルホリノ又は4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R''及びR'''がそれらが結合している空素原子と一緒に4-N(R'')-ビペラジニル基を形成し；R

"がメチル又はアセチルであり；そしてR'がH、メチル、2-プロピル又は2-ヒドロキシエチルである、請求項3記載の組成物。

5. 式(I)の化合物が下記のものから選ばれる、請求項4記載の組成物：

5 - (2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - (5-モルホリノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - [2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ビペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - [2-アリルオキシ-5-(4-メチル-1-ビペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - {2-エトキシ-5-[4-(2-プロピル)-1-ビペラジニルスルホニル]フェニル}-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - {2-エトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルスルホニル]フェニル}-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5 - {5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルスルホニル]-2-n-プロポキシフェニル}-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

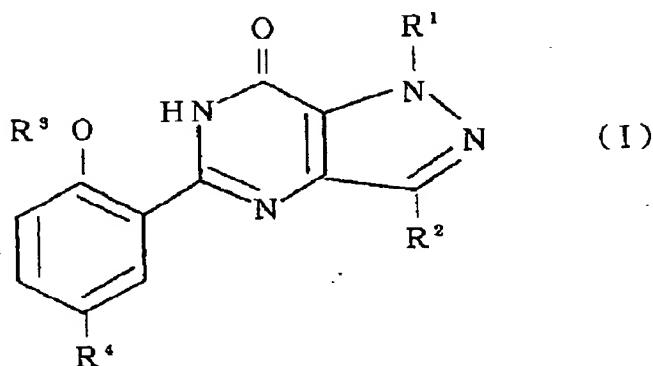
5 - [2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；及び

5 - [2-エトキシ-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)フェニル]-

1-メチル-3-n-プロビル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミシン-7-オン。

6. cGMP PDE阻害剤又は薬学的に許容できるその塩を含む、ヒトを含む雄性動物における勃起機能不全の治療的又は予防的処置を経口的に行うための医薬組成物。

7. 下式(I)の化合物又は薬学的に許容できるその塩を薬学的に許容できる希釈剤又は製剤用担体と共に含む、雄性動物における性機能不全の治療的又は予防的処置のための医薬組成物：



(式中、

R¹はH; C₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; 又はC₁~C₄シクロアルキルであり；

R²はH; 場合によりC₁~C₄シクロアルキルで置換されたC₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; 又はC₁~C₄シクロアルキルであり；

R³場合によりC₁~C₄シクロアルキルで置換されたC₁~C₄アルキル; C₁~C₄ペルフルオロアルキル; C₁~C₄シクロアルキル; C₁~C₄アルケニル; 又はC₁~C₄アルキニルであり；

R⁴は場合によりOH、NR⁵R⁶、CN、CONR⁵R⁶又はCO₂R⁷で置換されたC₁~C₄アルキル; 場合によりCN、CONR⁵R⁶又はCO₂R⁷で置換されたC₁~C₄アルケニル; 場合によりNR⁵R⁶で置換されたC₁~C₄アルカノイル; 場合によりNR⁵R⁶で置換された(ヒドロキシ)

C₁~C₄アルキル; 場合によりOH又はNR⁵R⁶で置換された(C₁~C₄アルコ

キシ) $C_1 \sim C_2$ アルキル; $CONR' R''$; $CO:R'$; ハロ; $NR' R''$; $NHSO$
 $:NR' R''$; $NHSO, R'$; $SO, NR' R''$; 又はいずれも場合によりメチルで
置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、
チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり;

R' 及び R'' はそれぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、又はそれらが
結合している窒素原子と一緒にピロリジニル、ピベリジノ、モルホリノ、4-N
(R''') - ピベラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によ
りメチル又は OH で置換されており;

R' は H 又は $C_1 \sim C_2$ アルキルであり;

R' は場合により $NR' R''$ で置換された $C_1 \sim C_2$ アルキルであり;

R' 及び R'' はそれらが結合している窒素原子と一緒にピロリジニル、ピベリ
ジノ、モルホリノ又は 4-N (R''') - ピベラジニル基を形成し、この際この基
は場合により $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $NR''' R'''$ 又は $CONR$
 $''' R'''$ で置換されており;

R''' は H; 場合によりフェニルで置換された $C_1 \sim C_2$ アルキル; (ヒドロキシ)
 $C_1 \sim C_2$ アルキル; 又は $C_1 \sim C_2$ アルカノイルであり;

R''' は H; $C_1 \sim C_2$ アルキル; ($C_1 \sim C_2$ アルコキシ) $C_1 \sim C_2$ アルキル; (ヒ
ドロキシ) $C_1 \sim C_2$ アルキル; ($R''' R''' N$) $C_1 \sim C_2$ アルキル; ($R''' R'''$
 NOC) $C_1 \sim C_2$ アルキル; $CONR''' R'''$; $CSNR''' R'''$; 又は C (NH)
 $NR''' R'''$ であり; そして

R''' 及び R''' はそれぞれ独立に H; $C_1 \sim C_2$ アルキル; ($C_1 \sim C_2$ アルコキシ)
 $C_1 \sim C_2$ アルキル; 又は (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_2$ アルキルである]。

8. 式 (I) の化合物において、 R' が H、メチル又はエチルであり; R'' が C_1
 $\sim C_2$ アルキルであり; R''' が $C_1 \sim C_2$ アルキル又はアリルであり; R''' が場合に
より OH、 $NR' R''$ 、CN、 $CONR' R''$ 又は $CO:R'$ で置換された $C_1 \sim C_2$ ア
ルキル; 場合により $NR' R''$ で置換されたアセチル; 場合により $NR' R''$ で置換
されたヒドロキシエチル; 場合により OH 又は $NR' R''$ で置換されたエトキシメ
チル; $CH = CHCN$; $CH = CHCONR' R''$

; C H = C H C O : R ' ; C O N R ' R ' ; C O : H ; B r ; N R ' R ' ; N H S O : N R ' R ' ; N H S O : R ' ; S O : N R ' R ' ; 又はいずれも場合によりメチルで置換されたピリジル又はイミダゾリルであり； R ' 及び R ' がそれぞれ独立に H 、メチル又はエチルであるか、又はそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ、モルホリノ、4 - N (R ') - ピペラジニル又はイミダゾリル基を形成し、この際この基は場合によりメチル又は O H で置換されており； R ' が H 又は t - プチルであり； R ' がメチル又は C H , C H , C H : N R ' R ' であり； R ' 及び R ' がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ又は 4 - N (R ') - ピペラジニル基を形成し、この際この基は場合により N R ' R ' 又は C O N R ' R ' で置換され； R ' が H 、メチル、ベンジル、2 - ヒドロキシエチル又はアセチルであり； R ' が H 、 C : ~ C : アルキル； (ヒドロキシ) C : ~ C : アルキル； C S N R ' R ' 又は C (N H) N R ' R ' であり；そして R ' 及び R ' がそれぞれ独立に H 又はメチルである、請求項 7 記載の組成物。

9. 式 (I) の化合物において、 R ' がメチル又はエチルであり； R ' が C : ~ C : アルキルであり； R ' がエチル、 n - プロピル又はアリルであり； R ' が C H : N R ' R ' 、 C O C H : N R ' R ' 、 C H (O H) C H : N R ' R ' 、 C H : O C H : C H : C H : O C H : C H : O H 、 C H : O C H : C H : N R ' R ' 、 C H = C H C O N (C H :) 、 C H = C H C O : R ' 、 C O N R ' R ' 、 C O : H 、 B r 、 N H S O : N R ' R ' 、 N H S O : C H : C H : C H : N R ' R ' 、 S O : N R ' R ' 、 2 - ピリジル、 1 - イミダゾリル又は 1 - メチル - 2 - イミダゾリルであり； R ' 及び R ' がそれらが結合している空素原子と一緒にビペリジノ、4 - ヒドロキシペリジノ、モルホリノ、4 - N (R ') - ピペラジニル又は 2 - メチル - 1 - イミダゾリル基を形成し； R ' が H 又は t - プチルであり； R ' 及び R ' がそれらが結合している空素原子と一緒に 4 - カルバモイルペリジノ又は 4 - N (R ') - ピペラジニル基を形成し； R ' が H 、メチル、ベンジル、2 - ヒドロキシエチル又はアセチルであり；そして R ' が H 、 C : ~ C : アルキル、2 - ヒドロキシエチル又は C S N H : である、請求項 8 記載の組成物。

10. 式 (I) の化合物において、 R ' がメチル又はエチルであり； R ' が n - プ

ロビルであり；R'がエチル、n-プロビル又はアリルであり；R'がC O C H、N R' R'、C O N R' R'、S O : N R' R'又は1-メチル-2-イミダゾリルであり；R'及びR'がそれらが結合している窒素原子と一緒にモルホリノ又は4-N(R')-ビペラジニル基を形成し；R'及びR'がそれらが結合している窒素原子と一緒に4-N(R')-ビペラジニル基を形成し；R'がメチル又はアセチルであり；そしてR'がH、メチル、2-プロビル又は2-ヒドロキシエチルである、請求項9記載の組成物。

11. 式(I)の化合物が下記のものから選ばれる、請求項10記載の組成物：

5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-(5-モルホリノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ビペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-[2-アリルオキシ-5-(4-メチル-1-ビペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-{2-エトキシ-5-[4-(2-プロビル)-1-ビペラジニルスルホニル]フェニル}-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-{2-エトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルスルホニル]フェニル}-1-メチル-3-n-プロビル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン；

5-[5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルスルホニル]-2-n-プロポキシフェニル]-1-メチル-3-n-プロビル-1.

6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ;

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルカルボニル) フ
エニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ
[4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 及び

5 - [2 - エトキシ - 5 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリル) フェニル] -
1 - メチル - 3 - n - プロビル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - オン 。

12 . 経口投与組成物である、請求項 1 ~ 5 および 7 ~ 11 のいずれか 1 項記載
の組成物。』

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/EP 94/01580
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 463 756 (PFIZER INC.) 2 January 1992 cited in the application see claims 1-9 ---	6,7
X	EP, A, 0 526 004 (PFIZER INC.) 3 February 1993 cited in the application see claims 1-8 ---	6,7
X	BR. J. PHARMAC. vol. 81, no. 4, 1984 pages 665 - 674 A. BOWMANN ET AL. 'Cyclic GMP mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle' see page 670 - page 672 ---	9-11
Y	-/-	1-5,8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>'&' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 31 August 1994	Date of mailing of the international search report 13.09.94	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Foerster, W	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Date Application No

PCT/EP 94/01580

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	AM. J. PHYSIOL. vol. 264 , February 1993 pages H419 - H422 F. TRIGO-ROCHA ET AL. 'Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs' see page H419 see page H422 -----	9-11
Y		1-5,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No.
PCT/EP 94/01580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0463756	02-01-92	AU-B-	626757	06-08-92
		AU-A-	7915591	19-03-92
		CN-A-	1057464	01-01-92
		JP-A-	6041133	15-02-94
		KR-B-	9406628	23-07-94
		US-A-	5250534	05-10-93
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-0526004	03-02-93	AU-B-	636816	06-05-93
		AU-A-	1954592	11-03-93
		CN-A-	1068329	27-01-93
		JP-A-	5202050	10-08-93
		NZ-A-	243472	23-12-93
		US-A-	5272147	21-12-93
-----	-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(72)発明者 テレット, ニコラス・ケネス
イギリス国 ケント シーテイー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード(番地なし), ファイザー・セ
ントラル・リサーチ内

【要約の続き】

された $C_1 \sim C_4$ アルキル; $C_1 N R^{13} R^{14}$; $C_1 S N R^{13} R^{14}$; 又は $C_1 (N H) N R^{13} R^{14}$ であり; そして R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立に H ; $C_1 \sim C_4$ アルキル; 置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。]